

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1959

THÈSE

N° 919

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Léon, Ephraïm ARAV**

Né le 28 Août 1926, à VARNA (Bulgarie)

---

*présentée et soutenue publiquement le*

---

**FONCTION CORTICO-SURRENALE  
ET ALDOSTERONE  
CHEZ LE DIABETIQUE**

---

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

---

**D. P. TAIB**

8, Rue Casimir Delavigne  
PARIS - VI°

1959

---



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Léon, Ephraïm ARAV

né le 28 août 1926 à Varna (Bulgarie)

--:

Présentée et soutenue publiquement  
le

--:

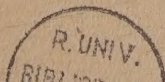
FONCTION CORTICO-SURRENALE ET ALDOSTERONE  
CHEZ LE DIABETIQUE

--:

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

--:

D.P. TAIB  
8, rue Casimir-Delavigne  
PARIS  
1959.





## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),  
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),  
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),  
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),  
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),  
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),  
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),  
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHEL (C),  
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN : ..... Léon BINET  
 Membre de l'Institut  
 ASSESSEUR : ..... Jean VERNE

## I.- PROFESSEURS :

MM.

|                                                                  |                       |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Anatomie .....                                                   | CORDIER (G)           |
| Anatomie (Ch. à titre personnel) .....                           | DELMAS (A)            |
| Anatomie pathologique .....                                      | DELARUE (J)           |
| Anesthésiologie .....                                            | BAUMANN (J)           |
| Bactériologie .....                                              | FASQUELLE (R)         |
| Biochimie médicale .....                                         | JAYLE (F)             |
| Biologie appliquée à l'Education<br>physique et aux Sports ..... | CHAILLEY-BERT (P)     |
| Biologie médicale .....                                          | FAUVERT (R)           |
| Cancérologie médicale et sociale .....                           | BERNARD (J)           |
| Clinique carcinologique .....                                    | REDON (H)             |
| Clinique cardiologique .....                                     | MOUQUIN (M)           |
| (Beaujon .....                                                   | SICARD (A)            |
| (Cochin .....                                                    | QUENU (J)             |
| Cliniques chirur-(Hôtel-Dieu .....                               |                       |
| gicales (Saint-Antoine .....                                     | GOSSET (J)            |
| (Salpêtrière .....                                               | MOULONGUET (P)        |
| Clinique de chirurgie infantile<br>et orthopédique .....         | FEVRE (M)             |
| Clinique chirurgicale orthopé-<br>dique et réparatrice .....     | MERLE d'AUBIGNE (R)   |
| Clinique de chirurgie cardio-<br>vasculaire .....                | de GAUDART d'ALLAINES |
| Clinique de chirurgie pleuro-<br>pulmonaire .....                | MATHEY (J)            |
| Clinique endocrinologique .....                                  | DECOURT (J)           |
| Clinique génétique médicale .....                                | LAMY (M)              |
| Clinique gynécologique .....                                     | FUNCK-BRENTANO (P)    |
| Clinique des maladies cutanées<br>et syphilitiques .....         | DEGOS (R)             |
| Clinique des maladies des enfants .....                          | CATHALA (J)           |

|                                                                                  |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Clinique des maladies infectieuses                                               | MOLLARET (P)                |
| Clinique des maladies mentales<br>et de l'encéphale                              | DELAY (J)                   |
| Clinique des maladies métaboli-<br>ques                                          | HAMBURGER (J)               |
| Clinique des maladies du sang                                                    | MARCHAL (G)                 |
| Clinique des maladies du système<br>nerveux                                      | ALAJOUANINE (T)             |
|                                                                                  | (Broussais GENNES (L. de)   |
|                                                                                  | (Cochin JUSTIN-BESANÇON (L) |
| Cliniques médicales                                                              | (Hôtel-Dieu BARIETY (M)     |
|                                                                                  | (Lariboisière SOULIE (P)    |
|                                                                                  | (Pitié DREYFUS (G)          |
|                                                                                  | (St-Antoine KOURILSKY (R)   |
| Clinique médicale d'hydrologie<br>thérap. et climatologie                        | DEBRAY (C)                  |
| Clinique médicale propédeutique                                                  | PASTEUR VALLERY-RADOT       |
| Clinique médico-sociale du dia-<br>bète sucré et des maladies de<br>la nutrition | DEROT (M)                   |
| Clinique de neuro-chirurgie                                                      | PETIT-DUTAILLIS (D)         |
| Cliniques                                                                        | (Baudelocque LACOMME (M)    |
| obstétricales                                                                    | (Port-Royal N...            |
|                                                                                  | (Tarnier VARANGOT (J)       |
| Clinique ophtalmologique                                                         | RENARD (G)                  |
| Clinique oto-rhino-laryngologique                                                | AUBRY (M)                   |
| Clinique de pédiatrie sociale                                                    | MARIE (J)                   |
| Clinique de pneumo-phtisiologie                                                  | BERNARD (E)                 |
| Clinique psychiatrique infantile                                                 | MICHAUX (L)                 |
| Clinique de puériculture                                                         | LELONG (M)                  |
| Clinique de rhumatologie médicale<br>et sociale                                  | COSTE (F)                   |
| Clinique stomatologique                                                          | DECHAUME (M)                |
| Clinique thérap. chirurgicale                                                    | SENEQUE (J)                 |
| Clinique thérap. médicale                                                        | LEMAIRE (A)                 |
| Clinique urologique                                                              | FEY (B)                     |
| Electrophysiologie médicale                                                      | DJOURNO (A)                 |
| Embryologie                                                                      | GIROUD (A)                  |
| Histoire de la médecine et de<br>la chirurgie                                    | N...                        |
| Histologie                                                                       | VERNE (J)                   |
| Hygiène des collectivités<br>(ch. à t. pers.)                                    | DEPARIS                     |
| Hygiène et clinique de la pre-<br>mière enfance                                  | TURPIN (R)                  |
| Hygiène et médecine préventive                                                   | JOANNON (P)                 |
| Médecine du Travail                                                              | DESOILLE (H)                |

|                                                                              |                 |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                              | MM.             |
| Médecine légale .....                                                        | PIEDELIEVRE (R) |
| Parasitologie .....                                                          | GALLIARD (H)    |
| Pathologie chirurgicale .....                                                | COUVELAIRE (R)  |
| Pathologie exotique .....                                                    | LAVIER (G)      |
| Pathologie expérimentale et<br>comparée .....                                | LENEGRE (J)     |
| Pathologie humorale et immunolo-<br>gie expérimentale (ch. à t. pers.) ..... | MERKLEN (F.P)   |
| Pathologie médicale .....                                                    | N...            |
| Pathologie et therap.générales .....                                         | GARCIN (R)      |
| Pharmacologie et matière médicale .....                                      | CHEYMOL (J)     |
| Physiologie .....                                                            | BINET (L)       |
| Physiologie (ch. à t. pers.) .....                                           | BARGETON (D)    |
| Physique médicale .....                                                      | DOGNON (A)      |
| Radiologie médicale .....                                                    | DESGREZ (H)     |
| Technique chirurgicale .....                                                 | PATEL (J)       |
| Thérapeutique .....                                                          | BROUET (G)      |

## II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

|                              |                                                                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | MM.                                                                                                       |
| Anatomie .....               | (CABROL (C<br>(COUINAUD (C)<br>(OLIVIER (G)<br>( GAUTHIER-VILLARS<br>( (Melle P) pr.s.ch.<br>( BUSSER (F) |
| Anatomie pathologique .....  | ( GOUYGOU (Ch)<br>( ORCEL (L)<br>( PAILLIAS (J)                                                           |
| Anesthésiologie .....        | VOURC'H (G)<br>(NEVOT (A) pr.s.ch.<br>(BARBIER (P)                                                        |
| Bactériologie .....          | (CHRISTOL (D)<br>(TOURNIER (P)<br>( DESGREZ (P) pr.s.ch.                                                  |
| Biochimie médicale .....     | ( POLONOVSKI (J) m.conf.<br>( SCHAPIRA (G) m. conf.                                                       |
| Biologie médicale .....      | BOURLIERE (F) m.conf.<br>(DENOIX (P)                                                                      |
| Carcinologie .....           | (MATHE (G)                                                                                                |
| Dermato-syphiligraphie ..... | DUPERRAT (B)                                                                                              |
| Electro-radiologie .....     | LEDOUX-LEBARD (G)                                                                                         |
| Embryologie .....            | TUCHMANN-DUPLESSIS (H)                                                                                    |
| Hématologie .....            | (BILSKI-PASQUIER (G)<br>(DAUSSET (J)<br>( COUJARD (R) pr.s.ch.                                            |
| Histologie .....             | ( MAROIS (M)                                                                                              |

|                                |                        |
|--------------------------------|------------------------|
| Hydrologie .....               | CORNET (A)             |
| Hygiène .....                  | (BOYER (J)             |
| Maladies infectieuses .....    | (CORRE-HURST (Mme L)   |
|                                | ( BASTIN (R)           |
|                                | ( DUPONT (V)           |
|                                | (DEROBERT (L) pr.s.ch. |
| Médecine légale .....          | (HADENGUE (A)          |
|                                | (FOURNIER (E)          |
|                                | (GUENIOT (M)           |
| Médecine du Travail .....      | ALBAHARY (C)           |
| Neuro-chirurgie .....          | DAVID (M)              |
| Neurologie .....               | LHERMITTE (F)          |
|                                | (GRANJON (A)           |
|                                | (HERVET (E)            |
|                                | (LE LORIER (G)         |
| Obstétrique .....              | (MORIN (P)             |
|                                | (MUSSET (R)            |
|                                | (ROBEY (M)             |
|                                | (THOYER-ROZAT (J)      |
| Ophtalmologie .....            | (BREGEAT (P)           |
|                                | (SARAUX (H)            |
|                                | (JUDET (R)             |
| Orthopédie .....               | (RAMADIER (J)          |
| Oto-rhino-laryngologie .....   | DEBAIN (J)             |
|                                | (BRUMPT (L.C) pr.s.ch. |
| Parasitologie .....            | (CHABAUD (A)           |
|                                | (BARCAT (J)            |
|                                | (BINET (J.P)           |
|                                | (CAUCHOIX (J)          |
|                                | (CHATELIN (C.L)        |
|                                | (DUBOST (Ch)           |
|                                | (DUBOST (Cl)           |
|                                | (FAUREL (J)            |
| Pathologie chirurgicale .....  | (FLABEAU (F)           |
|                                | (GERMAIN (A)           |
|                                | (LAURENCE (G) agr.per. |
|                                | (LORTAT-JACOB (J.L)    |
|                                | (LOYGUE (J)            |
|                                | (MERCADIER             |
|                                | (PERROTIN (J)          |
|                                | (ROBERT (H)            |
|                                | (THOMERET (G)          |
| Pathologie exotique .....      | SCHNEIDER (J)          |
|                                | (CROSNIER (J)          |
| Pathologie expérimentale ..... | (HARTMANN (L)          |
|                                | (LOEPEL (J)            |
|                                | (MAURICE (J)           |

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
|                          | MM.                      |
| Pathologie expérimentale | (PLAS (F)                |
|                          | (RICHET (G)              |
|                          | (AUSSANNAIRE (M)         |
|                          | (BOUR (H)                |
|                          | (BOUVIER (J)             |
|                          | (BOUVRAIN (Y)            |
|                          | (BRICAIRE (H)            |
|                          | (BRISSAUD (H)            |
|                          | (BROCARD (H)             |
|                          | (BUGE (A)                |
|                          | (CASTAIGNE (P) m.conf.   |
| Pathologie médicale      | (CATINAT (J)             |
|                          | (CONTAMIN (F)            |
|                          | (COURY (C)               |
|                          | (FREZAL (J)              |
|                          | (HOUSSET (E)             |
|                          | (LAROCHÉ (Cl)            |
|                          | (LESOBRE (R)             |
|                          | (MACREZ (C)              |
|                          | (NICK (J)                |
|                          | (PEQUIGNOT (H) m.conf.   |
|                          | (ROYER (P)               |
|                          | (WOLFROMM (R)            |
|                          | (JOSEPH (R)              |
|                          | (MANDE (R)               |
| Pédiatrie-Puériculture   | (MOZZICONACCI (P)        |
|                          | (POLONOVSKI (C)          |
|                          | (ROSSIER (A)             |
|                          | (LEVY (Mlle J) pr.s.ch.  |
| Pharmacologie            | (BOISSIER (J)            |
|                          | (LECHAT (P)              |
| Physiologie              | (PARROT (J) pr.s.ch.     |
|                          | (DEJOURS (P)             |
| Physique médicale        | (GOUGEROT (L) m.conf.    |
|                          | (KELLERSHON              |
| Pneumo-phtisiologie      | (KREIS (B)               |
| Psychiatrie              | (PICHOT (P)              |
| Psychiatrie infantile    | (DUCHE (D)               |
| Rhumatologie             | (DELBARRE (F)            |
|                          | (CERNEA (P)              |
| Stomatologie             | (CHAPUT (Mme A) m.c.agr. |
|                          | (GRELLET (M)             |
|                          | (CHASSAGNE (P)           |
| Thérapeutique            | (LAMOTTE (M)             |
| Urologie                 | (QUENU (L)               |

### III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

MM.

|                      |                 |                   |                 |
|----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Clinique<br>chirurg. | (ABOULKER (P)   | Clinique neuro-   |                 |
|                      | (AMELINE (A)    | rhumatol.....     | SEZE (S. de)    |
|                      | (HUGUIER (J)    |                   | (GRASSET (J)    |
|                      | (LEGER (L)      | Clinique obsté-   | (LEPAGE (F)     |
|                      | (OLIVIER (C)    | tricale.....      | (MAYER (M)      |
| Clinique<br>médicale | (PADOVANI (P)   |                   | (MERGER (P)     |
|                      | (POILLEUX (F)   |                   | (RAVINA (J)     |
|                      | (ROUX (M)       | Clinique oph-     | ( DESVIGNES (P) |
|                      | (VERNE (J.M)    | talmologique      | ( OFFRET (G)    |
|                      | ( HAGUENEAU (J) | Clinique oto-     |                 |
|                      | ( pr.s.ch.      | rhino-laryng..... | MADURO (R)      |
|                      | ( BOUDIN (G)    | Clinique pédia-   |                 |
|                      | ( CONTE (M)     | trique et pué-    |                 |
|                      | ( DOMART (A)    | riculture.....    | LAPLANE (R)     |
|                      | ( MILLIEZ (P)   | Clinique psy-     |                 |
|                      | ( PERRAULT (M)  | chiatrique.....   | BARUK (H)       |
|                      | ( RAMBERT (P)   | Clinique uro-     |                 |
|                      | ( THIEFFRY (S)  | logique.....      | KUSS (R)        |
|                      | ( TURIAF (J)    |                   |                 |

### IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

|                              |                          |
|------------------------------|--------------------------|
| Bactériologie.....           | MM. HAUDUROY (P)pr.s.ch. |
| Biochimie médicale.....      | ETTORI (J) pr.à t.per    |
| Pathologie chirurgicale..... | RUDLER (J) pr.s.ch.      |

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)  
 Secrétaires..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)  
 Melle HURE (A)  
 Conservateur, chargé de la direction  
 de la Bibliothèque..... M. le Dr. HAHN (A)  
 Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)  
 Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)  
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole  
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-  
 tions qui lui seront présentées, doivent être considé-  
 rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend  
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de ma Mère,

Souvenir de pieuse vénération.

A la Mémoire de mon Oncle,

trop vivement disparu à mon  
affection.

A ma Mère,

C'est à ma Mère tout d'abord  
que va ma pensée reconnais-  
sante. Je lui dois ma forma-  
tion morale; les sacrifices  
qu'elle s'est imposés pour  
moi ne sauraient trouver dans  
cette dédicace qu'une faible  
récompense.

A mon Père,

Avec toute ma reconnaissance  
et mon affection.

A mon Frère Albert,

A ma Soeur Daisy,

A ma Famille,

A tous mes Amis.



A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique Médicale à la  
Faculté de Médecine de Paris,  
Médecin de l'Hôpital Broussais,  
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand  
honneur d'accepter la  
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse  
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine  
et des Hôpitaux de Paris,

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Agrégé CONTE

Avec toute ma gratitude et  
mes plus vifs remerciements.

A Messieurs les Membres de  
mon Jury de Thèse.

FONCTION CORTICO-SURRENALE ET ALDOSTERONE  
CHEZ LE DIABETIQUE

- :-



## INTRODUCTION

-:-

De l'ensemble des faits cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques et expérimentaux, il semble bien ressortir que la fonction corticosurrénale n'est pas indifférente à l'état diabétique, soit que ses perturbations favorisent ou accentuent certaines des manifestations diabétiques, soit encore que le trouble glycémique retentisse, directement ou indirectement, sur la sécrétion corticale. La première hypothèse paraît d'ailleurs de loin la plus probable.

Quant au sens du trouble fonctionnel, il paraît nettement affecter l'hyperactivité, et bien des constatations sont en faveur d'un hypercorticisme, d'importance et de traduction variables, chez le diabétique. Nous verrons cependant que des associations de diabète et de maladie d'Addison, expression indéniable d'une insuffisance surrénalienne, ont été signalées. Mais ces cas restent rares, et ne représentent peut-être qu'une coïncidence fortuite.

Par contre, les faits qui illustrent l'association hypercorticisme-diabète sont plus nombreux et plus nets.

Or, parmi les hormones sécrétées par le cortex surrénal, figure depuis peu une substance récemment identifiée, l'aldostérone. Le caractère récent des travaux qui depuis ceux de CONN il y a à peine cinq ans ont été consacrés à l'aldostéronisme et à ses manifestations cliniques, explique le petit nombre

de recherches orientées vers le rapport entre diabète et aldostérone. Mais en reprenant la question plus vaste de la fonction corticosurrénale du diabétique, il semble possible de mieux pressentir le rôle joué par cette substance qui apparaît aujourd'hui comme capitale dans bon nombre de syndromes : l'aldostérone.

Dans l'hypercorticisme qui semble souvent exister dans le diabète et ses complications vasculaires et oculaires, quel est le comportement de la sécrétion d'aldostérone ? La réponse à cette question jettera un jour nouveau sur la physiopathologie des manifestations diabétiques, et aura vraisemblablement des incidences sur le traitement préventif et curatif de celles-ci.

C'est pourquoi, dans le modeste travail que nous présentons ici, nous exposons des faits expérimentaux, cliniques, anatomo-pathologiques en faveur de l'hypercorticisme qui accompagne (ou complique ?) certains diabètes sucrés ; faits très disparates, concernant la présence d'adénomes surrénaliens dans certains diabètes séniles, le résultat de dosages de stéroïdes chez les diabétiques, les effets, chez ces malades, de l'administration d'hormones corticosurrénales ; dans un second groupe de faits, nous avons placé quelques observations de surrénalectomie dans le diabète, en particulier lorsqu'il comporte de graves complications vasculaires ; enfin, nous disposons de quelques éléments anatomocliniques de publication toute récente, et qui montrent que dans le diabète l'aldostéronisme, c'est-à-dire un excès de sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale, est possible.

Nous avons indiqué plus haut que des insuffisances corticosurrénales, allant jusqu'à l'addisonisme, avaient été également observées chez le diabétique. Il nous faut

être impartial, et par conséquent ne pas passer sous silence les éléments qui viennent à l'encontre de notre hypothèse. C'est pourquoi également nous rappellerons l'essentiel de ce que l'on sait aujourd'hui de l'association Addison-diabète.

° °

L'aldostérone étant de connaissance récente, nous n'avons pas fait remonter très haut nos investigations bibliographiques. Sans faire un historique détaillé et complet, sans intérêt ici, nous voudrions simplement citer quelques noms, quelques dates, quelques faits qui jalonnent ces dernières années le chemin de l'étude de la fonction corticosurrénale dans le diabète sucré.

Dès 1950, GREEN et collaborateurs publiaient les résultats qu'ils avaient obtenus sur le diabète par la surrénalectomie bilatérale. En 1952, de GENNES précise l'état de la corticale dans la maladie d'Addison, puis, en 1954, expose les premières données connues sur l'aldostérone, nouveau stéroïde corticosurrénal. En 1954 également, BECKER et collaborateurs étudient le rôle du cortex surrénal dans les rétinopathies diabétiques. HOUSSAY obtient la protection du diabète expérimental de l'animal par l'administration de stéroïdes, ce qui apporte une note discordante dans le faisceau des arguments en faveur de l'hypercorticisme diabétique. C'est encore par la surrénalectomie que WORTHAM agit en 1954 sur les atteintes vasculaires graves du diabète, de même que WOLFF en 1957.

BASTENIE, en 1956, a consacré une étude aux rapports entre corticosurrénale et diabète humain ; DALY en 1956 également trouve avec une certaine fréquence un adénome surrénalien chez les diabétiques âgés. LANGERON et collaborateurs publient à partir de 1956 une série de travaux sur le rôle de la corti-

cosurrénale dans le diabète sucré et l'acidose diabétique.

De MEUTTER apporte en 1957 une belle observation d'hypercorticisme latent avec adénome surrénalien dans un diabète commun compliqué de dégénérescence vasculaire . PLSTEL , à la suite de de GENNES, expose les nouvelles notions d'aldostéronisme et d'aldostéronopénie, tandis que AZERAD précise l'excrétion urinaire des corticostéroïdes dans l'acido-cétose sévère du diabète. MAC CULLAGH enfin étudie l'aldostéronisme primitif et ses rapports avec le diabète sucré. Cette fois, la question est nettement posée, sinon résolue.

Dans ces mêmes années, quelques cas d'association de diabète sucré et de maladie d'Addison ont été signalés, prouvant par là qu'une insuffisance surrénale n'était pas incompatible avec les troubles de la glycorégulation. Nous citerons les cas de BARNA, de ST KRAUTER en Allemagne, de MERIEL, de GILBERT DREYFUS, en France.

- II -

HYPERCORTICISME ET DIABETE

-:-

Expérimentalement, il est possible de provoquer chez l'animal un diabète dit stéroïde, ou corticosurrénal, caractérisé par un bilan azoté négatif, une totale insulino-résistance, l'absence d'acidose ; enfin, il est de nature transitoire. Cliniquement, le diabète ainsi réalisé reproduit celui du syndrome de Cushing. On admet généralement que le diabète dit stéroïde est rare. Cependant pour BASTENIE les surrénales jouent un rôle important dans tous les cas de diabète sucré, l'hyperfonction corticale et les troubles du métabolisme glucidique qui en dérivent n'étant pas particuliers à la maladie de Cushing. Chez le diabétique, l'injection de cortisone augmente la glycémie, abaisse l'insulinosensibilité et entraîne l'insulino-résistance, sans augmenter celle-ci si elle existait auparavant. Dans le syndrome de ACHARD-THIERS, manifestation clinique d'hypercorticisme à mi-chemin entre le syndrome de Cushing et le syndrome adrénogénital, et vu chez la femme ménopausée, avec obésité actuelle ou antérieure, on trouve un diabète bénin, rarement acidotique, sauf en cas d'infection grave ou d'injection d'ACTH, et de l'hypertension artérielle. L'excrétion des 17-cétostéroïdes urinaires est augmentée, ce qui est d'origine surrénale. L'administration d'ACTH aggrave ce diabète qui prend alors la forme de diabète commun grave. La cortisone diminue la tolérance de ces malades au glucose, mais parfois l'évolution se fait vers l'amélior-

ration spontanée. On sait que l'hyperfonction corticosurrénale de la grossesse peut augmenter la sécrétion d'insuline, ou aggraver un diabète latent qui donne alors des manifestations cliniques. Chez le diabétique, l'hypercorticisme se dissocie du coma et de l'acidose, l'éosinophilie se développant en proportion inverse de la gravité de l'affection: augmentant lorsque la glycémie s'abaisse. L'hypoglycémie insulinique aggrave le diabète en stimulant le cortex surrénal. Dans le traitement des diabètes non équilibrés, BASTENIE pense qu'il faut faire figurer une diminution de la fonction corticosurrénale.

Une autre preuve de la participation du cortex surrénal dans le diabète sucré avec complications vasculaires et oculaires est fournie par BECKER qui, à l'autopsie de diabétiques, constate une étroite corrélation entre les micro-anévrysmes capillaires rétinien, les lésions glomérulaires type KIMMELSTIEL-WILSON, et un hypercorticisme latent ou extériorisé cliniquement. BECKER propose les hypothèses suivantes :

- chez le diabétique sans rétinopathie, on constate cliniquement un hypocorticisme, avec absence de réponse au test de Thorn, augmentation de l'insulinosensibilité ; en cas de rétinopathie diabétique, il n'est pas rare de trouver des signes d'hypercorticisme, augmentation de l'excrétion urinaire d'oxystéroïdes libres, aggravation ou début de la rétinopathie au cours de la grossesse, des infections, de l'acidose, du traitement par ACTH ;

- des faits thérapeutiques montrent la possible amélioration de la rétinopathie diabétique lorsque l'activité corticosurrénale diminue ;

- les résultats des examens histopathologiques

sur l'hypertrophie surrénale relative, la vacuolisation lipoi'de excessive de la zone fasciculée, une augmentation de fréquence des adénomes surrénaliens chez les sujets néphropathes par rapport à ceux à rein intact ;

- enfin, la production expérimentale de la néphropathie de KIMMELSTIEL WILSON dans le diabète alloxanique du Lapin par l'administration de cortisone ou d'ACTH ;

Autant d'arguments, par conséquent, en faveur des rapports entre hypercorticisme et diabète.

Il semble enfin que le diabète et l'hypercorticisme aient des rapports avec certaines vitamines du complexe B, ce qui permettrait de penser qu'un trouble du métabolisme des mucoïdes ou des lipoprotéines est la voie par laquelle il y a interaction entre le diabète, la vitamine B 12 et les hormones corticosurrénales.

Pour DALY, le diabétique âgé est porteur non exceptionnellement d'adénome surrénalien. Cet auteur se base sur 789 autopsies pratiquées au Royal Sheffield Hospital entre 1953 et 1955 et au cours desquelles on a trouvé 31 tumeurs de la surrénale toutes bénignes, et de siège cortical. Cliniquement, six de ces malades, toutes des femmes, étaient diabétiques. Ces six malades étaient très âgées et obèses. Leur diabète était d'apparition récente et bénin, et avait été équilibré soit par le régime seul, soit par le régime associé à de petites doses d'insuline. Etant donné le rôle joué par les hormones surrénales dans le métabolisme hydrocarboné, il est possible de suggérer une relation de causalité entre le diabète et les adénomes surrénaliens.

LANGERON et ses collaborateurs ont apporté une série de documents cliniques sur le rôle

de la corticosurrénale dans la pathogénie du diabète sucré et l'acidocétose diabétique. Ils ont entre autres rapporté l'observation d'un diabète aigu avec acido-cétose, créé par une hormonothérapie intense, et les résultats de l'action sur l'équilibre glycémique d'une cortine extractive. Ces auteurs concluent à la possibilité de déclencher par corticothérapie des états pré-diabétiques, diabétiques et acidocétosiques par le mécanisme du stress. Il y a donc lieu d'être prudent dans l'utilisation de ces hormones.

AZERAD enfin apporte des éléments biologiques des plus intéressants, en étudiant l'excrétion urinaire des corticostéroïdes dans l'acido-cétose sévère du diabète. La fonction surrénale a été appréciée par lui dans vingt cas de coma diabétique par le dosage des 17 OHCS et des 17 CS urinaires, après avoir vérifié que les corps cétoniques n'interfèrent pas dans les réactions de PORTER-SILLER et de ZIMMERMAN.

L'élimination des 17 OHCS a été trouvée considérablement augmentée dans tous les cas, en moyenne 0,86 mg/h., soit quatre fois le chiffre de l'élimination du sujet normal. Le plus souvent, l'élimination est maximale dans les premières heures qui suivent l'admission du malade comateux, et s'abaisse ensuite. L'élimination des 17 céto-stéroïdes est également augmentée, mais dans des proportions moindres.

Il existe une nette relation entre l'élimination urinaire des 17 OHCS et l'élimination du potassium. L'hypercorticisme du coma diabétique semble être la conséquence plus que la cause de l'acidocétose. Il est cependant susceptible d'aggraver à son tour l'acidose, en particulier en favorisant l'insulino-résistance.

Nous devons, enfin, à R. DE MEUTTER, PARMEN-

TIER et BELLENS une très belle observation d'hypercorticisme latent avec adénome surrénalien dans un diabète commun à complications vasculaires :

- Une femme de 52 ans est hospitalisée en ophtalmologie pour iris rubeosis, hyphéma, glaucome, ulcérations cornéennes depuis six mois, amaigrissement de 20 kg depuis trois ans, T.A. entre 17 et 19. On n'a jusqu'ici jamais recherché le diabète. L'examen à l'entrée donne une albuminurie de 1-4 g/24 heures; une absence d'acétone, un souffle systolique, une T.A. à 21/9, des signes d'artériosclérose périphérique très accusés, un retard d'élimination rénale avec calcifications vasculaires importantes dans le petit bassin, et aorte légèrement déroulée. En même temps qu'un traitement local oculaire, on commence l'insuline, qui est progressivement augmentée jusqu'à 50 U. sans qu'aucune amélioration ne soit obtenue. La malade est transférée en médecine ; les réflexes tendineux sont abolis, la glycémie oscille entre 250 et 300 mg pour 100 ml malgré les 50 unités quotidiennes d'insuline lente. La réserve alcaline est à 50 vol. pour 100 ml de plasma, les chlorures sériques exprimés en chlorure de sodium sont à 562 mg pour 100 ml, l'urée sanguine à 155 mg. Il n'y a que 21 éosinophiles par mm<sup>3</sup>. On fait une chromatographie des 17-cétostéroïdes urinaires selon la méthode de DINGEMANSE modifiée par DEVIS et l'on trouve stéroïdes non alcooliques (artefacts d'hydrolyse) 0,44 mg, Isoandrosténolone et déhydroépiandrostérone (androgènes surrénaliens) : 0,75 mg.

Androstérone et épiandrostérone (androgènes gonadiques) 0,85 mg,  
Etiocholanolone (corps de provenance mixte) : 2,06 mg,  
17-CS oxygénés en C<sub>11</sub> (catabolites des hormones surrénales oxygénées en C<sub>11</sub> et en C<sub>17</sub>) : 6,43 mg,  
indéterminé : 0,80

soit un total de 11,33 mg de 17 cétostéroïdes urinaires.

La réhydratation intra-veineuse réduit l'urémie, enrayer les vomissements, améliore la diurèse et l'urémie, sans améliorer la situation générale ni dissiper la torpeur. L'injection intra-veineuse de 5 U. d'insuline ordinaire accentue la torpeur sans déclencher de signes classiques d'hypoglycémie, qui est cependant profonde mais transitoire. L'injection de sérum glucosé redonne à la malade son aspect habituel. Dans la soirée, la malade entre dans le coma avec pourtant glycosurie importante : le coma est attribué à l'insuffisance rénale. La mort survient dans le collapsus.

L'autopsie permet de constater :

- une sclérose généralisée des gros troncs vasculaires, une congestion viscérale, une atrophie du pancréas ;

- au sein de la corticale de la surrénale gauche, on trouve un gros nodule adénomateux, du volume d'un marron, bien limité, multilobulé, jaune franc ; la surrénale pèse, avec l'adénome, 16,8 g ; la surrénale droite est normale, et de poids légèrement inférieur à la normale : 4,3 g. Le foie, les ovaires, la thyroïde sont d'aspect normal.

Histologiquement, on devait trouver une sclérose diffuse du myocarde, un parenchyme hépatique fortement chargé en glycogène, avec images de vacuolisation nucléaire ; des lésions du parenchyme rénal, remaniements néphrosclérotiques d'origine artérielle, glomérulosclérose intercapillaire ; fibrose pancréatique laissant cependant les îlots de Langerhans nombreux et d'aspect non dégénératif ; tout au plus présentent-ils un léger abaissement du rapport B/A.

Histologiquement, l'adénome surrénalien ne se différencie pas d'un tissu cortical normal, moyennement chargé de lipides. L'hypophyse est riche en éléments éosinophiles.

Les lésions dégénératives présentes dans la chambre antérieure de l'oeil gauche s'étendent au système nerveux périphérique. L'association de lésions vasculaires dégénératives et de troubles du métabolisme des lipides et des mucopolysaccharides n'est pas rare. On trouve ces troubles également dans les états d'hyperactivité corticosurrénale. "La similitude des tableaux humoraux relevés au cours des diabètes compliqués de lésions vasculaires graves et dans les syndromes d'hypercorticisme étaye l'hypothèse d'une intervention corticosurrénale dans la genèse et l'évolution des altérations vasculaires du diabète, telle qu'elle a été exposée par BASTENIE, par BECKER".

R. DE MEUTTER soulève alors, pour son observation, l'hypothèse d'un diabète stéroïdien. Il y avait en effet association de lésions artérioscléreuses graves, d'un tableau humoral d'éosinopénie, d'hyperlipémie, d'hypercholestérolémie, augmentation des mucopolysaccharides et des mucoprotides sériques, une insuffisance rénale rapidement progressive, un diabète peu sensible à l'insuline, sans acidose malgré l'état précaire de la malade. Il n'existait aucun signe de syndrome de Cushing mais la chromatographie des 17-cétostéroïdes a montré une sécrétion exagérée de stéroïdes des vagues VI et VII, comme c'est le cas dans les états de Cushing.

DE MEUTTER approuve DALY lorsque celui-ci pense que les adénomes corticosurrénaux sont plus fréquemment trouvés à l'autopsie des diabétiques que chez les non-diabétiques.

Il faudrait pouvoir préciser si cet adénome était ou non fonctionnel ; on serait tenté de répondre par l'affirmative devant la réduction pondérale de la glande congénère, et le peu d'efficacité de l'insulinothérapie : malgré 50 Unités quotidiennes d'insuline lente, la glycémie est demeurée entre 200 et 300 mg au cours de toute l'évolution ; le dernier jour, la glycémie s'est effondrée à jeun, avec hyperinsulinosensibilité et coma hypoglycémique rapide, profond et mortel. Sans doute y a-t-il eu hypokaliémie fatale, ce qui pourrait correspondre aux explications de de GENNES, pour qui des surrénales en hyperactivité aboutissent à un épuisement final.

La notion d'hypercorticisme dans le diabète n'a donc qu'un intérêt dogmatique, mais elle doit entraîner des mesures thérapeutiques visant à atténuer l'hyperfonction corticosurrénale et ses redoutables effets. Au maximum, on a envisagé des mesures extrêmes telles que la surrénalectomie, sur laquelle nous allons revenir plus loin, ou encore l'hypophysectomie. Ces interventions ne peuvent d'ailleurs être envisagées que si la fonction rénale demeure indemne ; dans le cas de de MEUTTER, le diagnostic d'hypercorticisme a été tardif, l'insuffisance rénale était déjà accusée et irréversible, et aucune mesure radicale ne pouvait être discutée contre l'hyperactivité corticosurrénale.

Dans la pratique, une telle observation montre que même en l'absence des manifestations cliniques habituelles, il y a lieu de suspecter et de rechercher une hyperactivité corticosurrénale dans de tels cas. Ce type de diabète est aggravé par des lésions vasculaires importantes, et le traitement précoce, dans la mesure du possible, préventif, représenté par la surrénalectomie, doit évidemment être discuté.

Mais avant d'envisager les indications et les résultats de la surrénalectomie chez le diabétique, nous voudrions, pour montrer l'aspect inverse du problème qui nous intéresse ici, qu'une insuffisance surrénale grave, il est vrai non spécifiquement corticale, peut également être observée dans le diabète, sous la forme d'une coexistence de maladie d'Addison et de diabète :

Pour BARNA, l'association d'une maladie d'Addison et d'un diabète reste rare, et pose de difficiles problèmes étiologiques et thérapeutiques. Il ne semble pas que l'origine tuberculeuse puisse être retenue ; plus probable est pour BARNA une affection virale intéressant simultanément la plus grande partie du système endocrinien.

ST KRAUTER, lui aussi, insiste sur la rareté de la coïncidence, chez un même malade, de diabète sucré et de maladie d'Addison. En 1955, cet auteur en collationnait 48 cas publiés dans la littérature médicale mondiale. Dans presque tous les cas, le diabète a été le premier en date. Chez l'animal, les troubles apparaissent après surrénalectomie, sous la forme d'une baisse de la glycémie avec retard de l'assimilation des sucres dans l'intestin, difficulté de formation du glycogène, diminution des réserves en glycogène. L'ablation du pancréas, elle, provoque une atrophie de la corticosurrénale et un diabète qui est amélioré par la surrénalectomie.

Un cas de ST KRAUTER a concerné une femme née en 1905 qui à l'âge de 42 ans est hospitalisée pour diabète avec une glycémie à 250 mg ; lors d'un second séjour à l'hôpital, la glycémie est à 145 mg, sans glycosurie, mais on note alors une pigmentation des muqueuses jugales et labiales, la disparition de la pilosité axillaire et pubienne, une hypotension profonde. Une cure de DOCA et

de cortisone améliore l'état général. Par la suite, au cours de plusieurs hospitalisations, la cortisone améliore la malade qui peut reprendre sa vie de ménagère. On donne en même temps 40 Unités d'insuline par jour.

Lorsque dans cette association morbide, la maladie d'Addison est la première en date, on peut penser que la cortisone provoque la dégénérescence des cellules bêta. Mais ici, le diabète a débuté ; avant le début de la maladie d'Addison, la malade avait eu un érysipèle grave, qui avait pu altérer la surrénale. Par la suite, la malade s'est montrée en bon état pendant deux ans, avec 12 à 25 mg de cortisone par jour.

Terminons avec le travail de GILBERT DREYFUS, SIGUIER et ZARA, basé sur un cas clinique d'association de diabète sucré-maladie d'Addison ; en 1955, ces auteurs retrouvent et collationnent 69 observations publiées antérieurement. Mais beaucoup restent incomplètes, et manquent, en particulier, de protocoles nécropsiques. Les conclusions des auteurs sont les suivantes :

- les cas d'association diabète sucré-Addison sont rarissimes, mais il en existe quelques exemples indéniables ;

- cette association peut trouver une explication physiopathologique ;

- la filiation des deux affections est par contre difficile à établir, et il semble qu'il s'agisse davantage d'une coïncidence fortuite que d'une relation de causalité ;

- la thérapeutique est délicate, le maniement de l'insuline devant être des plus prudents.

Pour KLOTZ, cette association apparemment

paradoxale peut s'expliquer si on admet que l'insuffisance surrénale entraîne une augmentation de la sécrétion d'hormone diabétique hypophysaire. Pour GILBERT DREYFUS enfin, le diabète pré-existant de façon latente dans de nombreux cas apparaît à la faveur de la réduction thérapeutique de l'insuffisance corticosurrénale.

- III -

SURRENALECTOMIE ET DIABETE

-:-

En faveur de l'hyperfonction surrénale, dans le diabète et surtout dans ses complications vasculaires, il nous faut citer les résultats obtenus par la surrénalectomie bilatérale chez le diabétique.

WOLFF et KENNEDY ont tout d'abord décrit l'atteinte vasculaire progressive qui se produit dans certains diabètes, et en particulier dans le diabète juvénile, avec sa dégénérescence artériolaire précoce, apparaissant 5 à 15 ans après le début de la maladie clinique. On trouve souvent, au stade précoce de la dégénérescence vasculaire, des micro-anévrysmes des artérioles rétinienne et le rein est lui aussi une des cibles majeures de ce type de lésions. C'est dans la forme extrême, la glomérulosclérose intercapillaire diabétique de KIMMELSTIEL et WILSON, avec dans ses formes avancées l'hypertension artérielle, la rétinite, la rétention azotée, la protéinurie, l'hypercholestérolémie, voire l'insuffisance rénale et la mort. Chez les diabétiques présentant une dégénérescence vasculaire précoce, il n'est pas rare de constater chez eux des facteurs choquants, hypo et hyperglycémie, dysfonction cortico-surrénale, et c'est pourquoi on a pensé qu'une surrénalectomie bilatérale totale pourrait modifier les lésions artériolaires dégénératives du diabétique.

Outre son observation personnelle concernant un diabétique jeune avec manifestations vasculaires, traité par la surrénalectomie bilatérale totale, WOLFF réunit au moins 12 cas publiés avec 5 morts post-opératoires dues 3 fois à une insuffisance surrénale, 2 fois à la poursuite de l'évolution vasculaire. Les suites fâcheuses de la surrénalectomie sont essentiellement dues à l'altération avancée du système vasculaire avant l'intervention. C'est pourquoi celle-ci est contre-indiquée en cas d'atteinte rénale et vasculaire grave, de rétention azotée importante, de protéinurie supérieure à 5 g par jour, et de minima supérieure à 120 mm Hg. La surrénalectomie totale bilatérale pratiquée au stade initial de la dégénérescence artériolaire constitue une mesure thérapeutique radicale, mais il est bien évident qu'elle est inutile et même dangereuse lorsque les lésions vasculaires ont atteint le stade de l'irréversibilité. Il ne s'agit nullement d'une mesure systématique propre à prolonger la vie du diabétique.

HEADSTREAM et WORTHAM insistent sur la tendance du diabétique à présenter des lésions artérioscléreuses précoces, microanévrismes des artérioles rétinienne, puis atteinte rénale. Les complications du diabète entraînent un trouble de la fonction corticosurrénale qui à son tour provoque les lésions artériolaires. L'hypoglycémie insulinique stimule la sécrétion corticosurrénale, mais une hyperglycémie rapidement établie peut, elle aussi, agir en stimulant le cortex ; les larges fluctuations de la glycémie entraînent de larges fluctuations de la sécrétion corticosurrénale. Chez le diabète à complications vasculaires, il y a donc intérêt à stabiliser la fonction corticosurrénale, ce qui ne peut être obtenu par des moyens médicaux. C'est donc à la surrénalectomie bilatérale totale suivie de l'administration continue des stéroïdes corticaux

aux doses vitales, que l'on devra s'adresser. Les sept malades dont l'observation est rapportée par HEADSTREAM ont été préparés à l'intervention par 300 mg de cortisone pendant trois jours, dose réduite progressivement après la surrénalectomie. Mais pour que celle-ci soit efficace, il faut qu'elle soit pratiquée au stade de la réversibilité des lésions vasculaires. Deux malades diabétiques surrénalectomisés ont été suivis pendant 14 et 10 mois respectivement, et ont présenté une rémission de la dégénérescence vasculaire, rémission traduite par de légères atténuations des lésions rétinienues, une tension artérielle redevenue normale, une baisse de la protéinurie, de la rétention azotée, la fonte des oedèmes.

Dans trois autres cas, l'atteinte vasculaire n'a plus progressé pendant les 13, 10 et 8 mois d'observation respectivement. L'un de ces malades devait mourir d'insuffisance rénale après avoir quitté le service, où il avait présenté une légère amélioration. Deux malades ont vu leur insuffisance rénale poursuivre son évolution malgré la surrénalectomie avec décès par accident vasculaire cérébral au bout de 4 mois  $\frac{1}{2}$  dans un cas, infarctus myocardique et pulmonaire au bout de quatre mois, dans l'autre cas. Comme les résultats sont en proportion inverse de la gravité de l'atteinte vasculaire, on est amené à fixer des critères d'indication et d'opérabilité et à réserver la surrénalectomie aux cas jugés favorables.

- IV -

ALDOSTERONISME ET DIABETE

-:-

On sait que l'aldostérone, ou électrocortine, provient de la zone glomérulée de la corticale surrénale. Son action physiologique dominante est de provoquer une rétention du sodium par réabsorption tubulaire rénale, son pouvoir étant, dans ce domaine, 30 fois supérieur à celui de son précurseur hormonal la désoxycorticostérone.

L'aldostérone par ailleurs stimule l'élimination du potassium dans des proportions 5 fois plus élevées que la cortisone, ou DOCA.

L'aldostérone a par contre peu d'influence sur le métabolisme des hydrates de carbone : dans ce domaine, son action est cinq fois plus faible que celle de la cortisone. Elle a peu d'action sur les éosinophiles sanguins.

Dans les formes cliniques des troubles de la régulation de la sécrétion de l'aldostérone, on trouve évidemment des hypersécrétions, ou aldostéronisme, et des hyposécrétions, ou aldostéronopénie.

Le syndrome de Conn réalise l'aldostéronisme primitif dans sa forme pure ; il est directement lié à l'hyperactivité aldostéronique en rapport elle-même avec une tumeur cortico-surrénale, adénome, hyperplasie simple, voire tumeur maligne dont l'ablation entraîne la disparition des troubles : hypertension artérielle, crises de tétanie, paresthésies ou paralysies, asthénie, polyurie et polydipsie, sans oedèmes.

Dans les formes mixtes d'aldostéronisme primitif, l'hyperactivité endocrinienne ne se limite pas à la seule aldostérone mais porte également sur la sécrétion du cortisol, de la cortisone, des hormones androgènes ou oestrogènes : cette fois, on trouve réalisé cliniquement un syndrome de Cushing, un syndrome androgénital, voire même une féminisation surrénale.

Aux signes de l'aldostéronisme primitif pur s'ajoutent alors des troubles métaboliques hydrocarbonés, un petit diabète sucré, une adiposité tronculaire et faciale, une atteinte génitale, des lésions osseuses avec ostéoporose, et sur le plan biologique, un accroissement du taux des corticostéroïdes urinaux. Citons, enfin, les formes intermittentes d'aldostéronisme primitif, et l'hyperaldostéronisme secondaire des rénaux, des hépatiques, des cardiaques.

Il faut donc, dans de telles éventualités, agir sur l'hyperaldostéronisme, directement, sur la synthèse de l'aldostérone, à l'échelon cortico-surrénal. Malheureusement, l'emploi des substances qui s'opposent à la formation de l'aldostérone est irréalisable, car ces substances ont l'inconvénient d'atteindre en même temps d'autres sécrétions essentielles, qui, elles, ne sont pas perturbées : cortisol, cortisone, corticostérone, androgènes. On agit alors sur la symptomatologie, sur les oedèmes, sur les signes biologiques. La prednisone semble selon de GENNES être utilisée car elle semblerait pouvoir ralentir d'une manière qui d'ailleurs reste encore discutée, l'action de l'aldostérone. On a proposé des doses de 30 à 40 mg de prednisone.

Il est difficile de situer le diabète parmi les formes d'hyperaldostéronisme. En effet, dans les cas étudiés plus haut, il n'était pas rare de trouver un adénome corticosurrénal,

Ce qui est également trouvé dans le syndrome de CONN, forme pure, primitive, de l'hyperaldostéronisme, puisque la surproduction d'aldostérone est due à une tumeur ou une hyperplasie corticosurrénale : la guérison s'obtenant par l'ablation de la lésion.

Dans les formes secondaires, l'hyperaldostéronisme peut être la traduction d'une réaction compensatrice, transitoire ou durable, et ici il semble que l'état diabétique puisse figurer comme un des facteurs étiologiques de ces formes secondaires. En effet, à côté des réactions transitoires au cours des déshydratations aiguës (choc, hémorragies, perte d'eau), il existe des déshydratations durables, chroniques : ce que l'on trouvera chez les hépatiques, les cirrhotiques, les cardiaques et les rénaux susceptibles de présenter de l'hyperaldostéronisme - secondaire. Le diabète pourrait alors lui aussi représenter l'atteinte primitive entraînant l'hyperfonction réactionnelle de la corticosurrénale, avec sécrétion accrue d'aldostérone.

Etant donné le caractère récent des notions d'hyperaldostéronisme, il n'est pas surprenant que rares soient encore les travaux dans lesquels un rapport entre diabète et aldostéronisme soit évoqué.

Pour notre part, nous n'avons trouvé que le travail de E.P. MAC CULLAGH, paru en décembre 1956 à New-York, qui fait état de cette éventuelle relation :

MAC CULLAGH a décrit trois observations d'aldostéronisme primitif concernant :

- un homme de 44 ans,
- une femme de 63 ans,
- une femme de 42 ans.

Ces trois malades se sont révélés porteurs de tumeurs corticosurrénales ; de plus, il existait une augmentation de l'excrétion urinaire d'aldostérone, identifiée sous la forme de diacétate par fractionnement des extraits chloroformiques de l'urine ; on a utilisé pour les dosages la chromatographie et l'analyse spectrométrique aux rayons ultraviolets.

Enfin, ces trois malades présentaient des signes de perturbations du métabolisme hydrocarboné.

Pour MAC CULLAGH, il est possible que dans l'aldostéronisme, la tendance diabétique qu'il est possible d'observer ne se traduise souvent que par l'épreuve de la tolérance au glucose.

La connaissance de l'aldostérone et des troubles de son élimination est très récente pour que l'on puisse déterminer la fréquence du diabète sucré dans l'aldostéronisme primitif. Pour MAC CULLAGH, il est nécessaire d'orienter les recherches dans ce sens. Il semble bien déjà que le diabète qui est susceptible de se produire à la suite d'un excès de sécrétion d'aldostérone est généralement bénin. Après l'ablation de la tumeur corticosurrénale chez les trois malades de cet auteur, le diabète n'a pas disparu complètement.

Ainsi, l'auteur américain pense que le diabète appartient au syndrome d'hyperaldostéronisme, et lui est, par conséquent, secondaire. Le traitement de l'hyperaldostéronisme, sous la forme de l'ablation de la tumeur corticosurrénale, devrait donc faire disparaître, ou grandement atténuer, le diabète sucré associé. Dans les observations de MAC CULLAGH, il n'en a rien été, et l'on peut alors se demander si,

inversement, comme nous l'avons déjà indiqué plus haut, ce n'est pas le trouble -primitif- du métabolisme hydrocarboné qui à la longue agit sur la corticosurrénale et provoque à son niveau une action excitante aboutissant à une hypersécrétion hormonale, soit globale, soit exclusivement limitée à l'aldostérone.

Cette pathogenie serait d'autant plus plausible que, nous l'avons vu précédemment, l'hyperaldostéronisme secondaire apparaît dans des troubles fonctionnels du foie, du rein.

Les perturbations humorales qui accompagnent ces divers états hépatiques ou rénaux mettent la fonction corticosurrénalienne dans une posture particulière d'où résulterait une hyperfonction. Il est donc plausible de penser que les perturbations humorales qui constituent la maladie diabétique pourraient avoir le même retentissement au niveau de la glande corticosurrénale.

Dans les faits pratiques, il semble alors intéressant, chez tout diabétique, d'explorer la fonction corticosurrénale, même si aucun signe clinique n'oriente vers un état d'hypercorticisme. Mieux vaudra tenter de freiner une hypersécrétion corticosurrénale avant que ne se produisent les altérations vasculaires précoces et graves qu'elle semble au moins favoriser, sinon provoquer et entretenir et aggraver.

Malheureusement, en dehors de la prednisone, nous ne disposons guère de moyens de contre-carrer l'hyperaldostéronisme, sauf. s'il y a tumeur fonctionnelle de la glande : l'ablation de l'adénome entraînant le retour à une sécrétion corticale normale.

L'arme que représente la surrénalectomie totale bilatérale dans les complications vasculaires graves du diabète ne trouve jusqu'ici qu'un nombre restreint d'indications.

La nécessité d'une surveillance et d'un traitement de remplacement hormonal permanents fait évidemment réserver l'intervention aux cas extrêmes. Mais par ailleurs, seules les lésions vasculaires encore réversibles vont bénéficier de la suppression de la fonction corticosurrénale. Ce qui limite encore le nombre des indications de la surrénalectomie dans le diabète.

Nous n'en sommes encore qu'au début de l'étude de ces problèmes, fondamentaux, aussi bien pour la compréhension de la physiopathologie du diabète et de ses complications, que pour les bases mêmes du traitement préventif et curatif de ceux-ci.

C'est pourquoi un exposé des faits et de leurs premières interprétations, encore bien hypothétiques, nous a semblé venir à son heure. Puisse-t-il attirer davantage l'attention sur un problème qui paraît riche de promesses, et que la découverte de l'aldostérone éclaire d'un jour nouveau...

## CONCLUSIONS

-:-

I.- Les observations cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques, voire thérapeutiques, sont en faveur de la participation de la fonction corticosurrénalienne dans certains cas de diabète sucré, en particulier les formes juvéniles et celles se compliquant de lésions vasculaires précoces. Cette notion est déjà ancienne, mais elle a pris ces dernières années des aspects nouveaux, et l'on admet aujourd'hui que si la corticale surrénale est en cause chez le diabétique, c'est vraisemblablement dans le sens d'une hyperfonction.

II.- Des cas d'hypercorticisme ont été en effet décrits chez le diabétique et il s'est dégagé une notion de diabète stéroïde, par excès de sécrétion corticale, par adénome surrénal, voire enfin à la suite d'une corticothérapie intense ou prolongée. La recherche systématique au cours de nécropsies de diabétiques, d'un adénome corticosurrénal, semble montrer que ce type de lésion est plus fréquent dans le diabète qu'en dehors de lui.

III.- Un autre argument, d'ordre chirurgical celui-là, vient étayer l'hypothèse d'un hypercorticisme diabétique : l'efficacité, dans quelques cas bien sélectionnés, de la surrénalectomie bilatérale et totale lorsque le diabète se complique de lésions vasculaires graves. Les résultats ne s'obtiennent évidemment que si les lésions sont encore réversibles et si une surveillance et un traitement

hormonal substitutif assurent au malade un nouvel équilibre. C'est dire qu'il ne s'agit là que d'un traitement chirurgical d'exception.

IV.- La notion nouvelle d'aldostérone, substance hormonale, appartenant à la sécrétion corticosurrénale, a fait discuter la position de cette hormone dans l'organisme diabétique. Dans l'état diabétique existe-t-il une hyperfonction corticosurrénale et le diabète est-il par là responsable d'un hyperaldostéronisme secondaire ? Au contraire, l'hyperaldostéronisme primitif s'accompagne-t-il d'un trouble du métabolisme hydrocarboné favorisant l'apparition du diabète ? Les deux hypothèses existent peut-être en clinique. Dans la réalisation pratique, il semble inutile d'explorer la fonction corticosurrénalienne chez tout diabétique et de tenter de la rééquilibrer en cas de besoin.

-:-

Vu :

Le Président :

signé : L. de GENNES

Vu :

Le Doyen :

signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

--

E. AZERAD, J. LUBETSKI, J. GHATA

L'excrétion urinaire des corticostéroïdes dans l'acido-cétose sévère du diabète  
Soc.Endocrinol. 5 juin 1958

S. BARNA

Maladie d'Addison et diabète  
Munch.Med.Woch. XCVIII pages 1648-1649  
30 nov. 1956

P.A. BASTENIE

Corticosurrénale et diabète humain  
8° Masson éd. Paris 1956

B. BECKER, G.D. MAENGWYN-DAVIES, D. ROSEN,  
J.S. FREIDENWALD, F.C. WINTER

The adrenal cortex and B vitamins in  
diabetic retinopathy  
Diabetes III pages 175-187 mai-juin  
1954

Role of adrenal cortex and vitamin  
B12 in diabetic retinopathy  
Am.J.Ophth. XXXVIII pages 53-59 juill.  
1954

J.J. DALY

Adrenal adenomata in elderly diabetics  
Lancet II pages 710-711 6 oct. 1956

L. de GENNES, H. BRICAIRE, A. BUGÉ

La maladie d'Addison par rétraction  
corticale  
Presse Méd. LX pages 1335-1356 oct.1952

L. de GENNES, G. DELTOUR

L'aldostérone, nouveau stéroïde cortico-surrénal  
Presse Méd. LXII pages 1751-1753 18 déc.  
1954

GILBERT-DREYFUS, F. SIGUIER, M. ZARA,

Ph. PRUNIER

Diabète sucré et maladie d'Addison  
Bull.Mém.Soc.Hôp.Paris 4 fév. 1955

D.M. GREEN, J.N. NELSON, G.A. DODDS, R.E.  
SMALLEY

Bilateral adrenalectomy in malignant  
hypertension and diabetes  
Journ.Am.Med.Assoc. CXLIV pages 438-443  
oct. 1950

J.W. HEADSTREAM, J.T. WORTHAM

Bilateral total adrenalectomy in di-  
abetics with degenerative vascular  
disease  
Journ.Urol. LXXIV pages 1-7 juill.1955

B.A. HOUSSAY, R. RODRIGUEZ, A.F. GARDEZA

Prevention of experimental diabetes  
with adrenal steroids  
Endocrinology LIV pages 550-552 mai  
1954

P. LANGERON, M. PAGET

Documents cliniques sur le rôle de la  
cortico-surrénale dans la pathogénie  
du diabète sucré et de l'acido-cétose  
diabétique  
Bull.Acad.Méd. 10 juill. 1956  
Soc.Méd.Lille 17 oct. 1956  
IIIème Journ.Diab.Vals-les-Bains  
sept. 1957

E.P. MAC CULLAGH

Primary aldosteronism and its relation-  
ship to diabetes mellitus  
Diabetes V pages 443-444 nov-déc. 1956

P. MERIEL, L. BONHOURE

Maladie d'Addison et diabète sucré  
Soc.Méd.Chir.Toulouse 30 janv. 1956

R. DE MEUTTER, R. PARMENTIER, R. BELLENS

Hypercorticisme latent et adénome sur-  
rénalien dans un diabète commun avec  
dégénérescence vasculaire

Presse Méd. LXV pages 1209-1211 26  
juin 1957

M. PESTEL

Des troubles de la régulation de la  
sécrétion de l'aldostérone. Aldostéro-  
nisme et aldostéronopénie

Presse Méd. LXVI pages 1708-1710 1er  
nov. 1958

ST KRAUTER

Coïncidence du diabète sucré et de la  
maladie d'Addison

Innere Medizin XXXVI pages 322-328  
juill. 1955

H.J. WOLFF, B.J. KENNEDY, M.B. JOHNSON

Effect of bilateral adrenalectomy on  
diabetes mellitus

Minnesota Med. XL pages 318-321 mai  
1957

J.T. WORTHAM, J.W. HEADSTREAM

Adrenalectomy in human diabetes :  
effects in diabetics with advanced vas-  
cular disease

Diabetes III pages 367-374 sept-oct.  
1954

TABLE DES MATIERES

--

|                                        | Pages |
|----------------------------------------|-------|
| I.- Introduction .....                 | 15    |
| II.- Hypercorticisme et diabète .....  | 19    |
| III.- Surrénalectomie et diabète ..... | 30    |
| IV.- Aldostéronisme et diabète .....   | 33    |
| V.- Conclusions .....                  | 39    |
| VI.- Bibliographie .....               | 41    |

--

## SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--





